

BD

Bibliographic Information

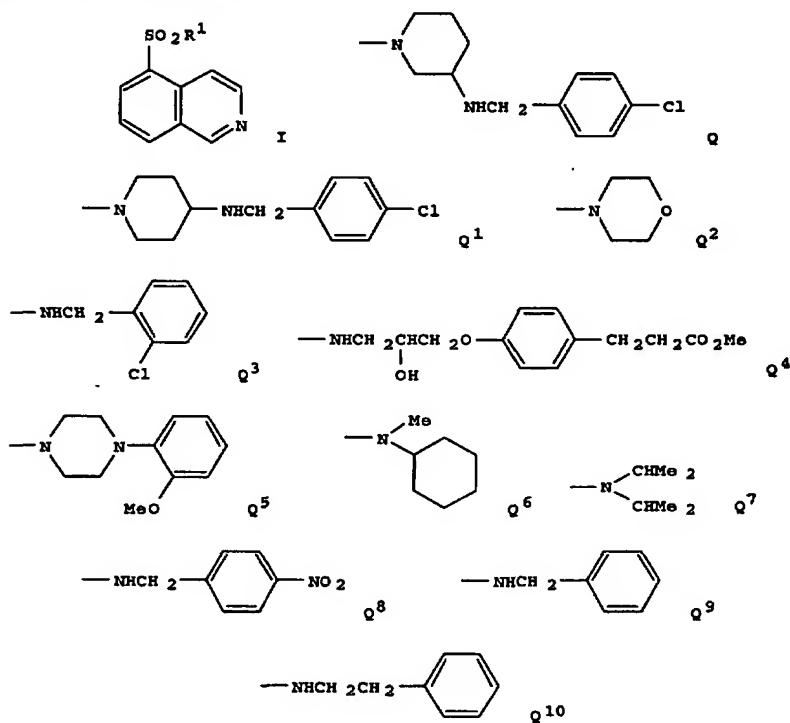
5-Isoquinolinesulfonamide derivatives. Kabashima, Shigeru; Nagumo, Hiromitsu. (Asahi Chemical Ind, Japan). Jpn. Kokai Tokkyo Koho (1994), 10 pp. CODEN: JKXXAF JP 06100540 A2 19940412 Heisei. Patent written in Japanese. Application: JP 92-254605 19920924. CAN 121:157540 AN 1994:557540 CAPLUS

Patent Family Information

Patent No.	Kind	Date	Application No.	Date
JP 06100540	A2	19940412	JP 1992-254605	19920924
<u>Priority Application</u>				
JP 1992-254605		19920924		

Abstract

Title derivs. I [R1 = NHCH2CH2R2, NHCH2CHMeNH(CH2)5Me, Q, Q1; R2 = Q2-10] and their salts with acids, useful as inhibitors of protein kinase, are prep'd. Thus, stirring a mixt. of 5-isoquinolinesulfonyl chloride, (2-aminoethyl)morpholine, and Et3N in CH2Cl2 at room temp. gave 71% 5-(2-morpholinoethylamino sulfonyl)isoquinoline.



Patent Classifications

Main IPC: C07D217-02. **Secondary IPC:** C07D401-12. **Additional IPC:** A61K031-47; A61K031-495; C12N009-99.

Indexing -- Section 27-17 (Heterocyclic Compounds (One Hetero Atom))

Section cross-reference(s): 1

84468-15-5, 5-Isoquinolinesulfonyl chloride

Role: RCT (Reactant); RACT (Reactant or reagent)
(amidation of, with (aminoethyl)morpholine or N,N-diisopropylethylenediamine)

2038-03-1, 4-Morpholineethanamine

Role: RCT (Reactant); RACT (Reactant or reagent)
(amidation with, of isoquinolinesulfonyl chloride)

9026-43-1, Protein kinase

Role: RCT (Reactant); RACT (Reactant or reagent)
(inhibitors for, isoquinolinesulfonamide derivs. as)

116970-78-6P

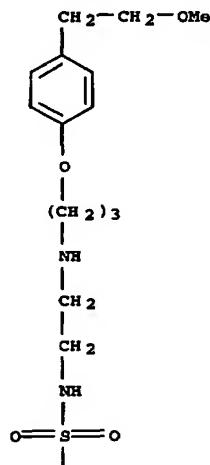
116971-04-1P

157383-13-6P

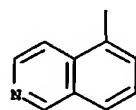
157383-14-7P

157383-15-8P

PAGE 1-A



PAGE 2-A



• HCl

157383-17-0P

157383-18-1P

157383-19-2P

157383-20-5P

157383-21-6P

157383-22-7P

157383-24-9P

Role: SPN (Synthetic preparation); PREP (Preparation)
(prepn. of, for protein kinase inhibitor)

100-11-8, 4-Nitrobenzyl bromide

611-19-8, 2-Chlorobenzyl chloride

157383-16-9

Role: RCT (Reactant); RACT (Reactant or reagent)
(reaction of, with (aminoethylaminosulfonyl)isoquinoline)

104-88-1, 4-Chlorobenzaldehyde, reactions

Role: RCT (Reactant); RACT (Reactant or reagent)
(reaction of, with (aminopiperidinosulfonyl)isoquinoline)

42365-43-5, 4-Chlorobenzylamine hydrochloride

Role: RCT (Reactant); RACT (Reactant or reagent)
(reaction of, with (oxopiperidinosulfonyl)isoquinoline)

64-04-0, 2-Phenethylamine

100-46-9, Benzylamine, reactions

100-60-7, N-Methylcyclohexylamine

Role: RCT (Reactant); RACT (Reactant or reagent)
(reaction of, with (tosyloxyethylaminosulfonyl)isoquinoline)

35386-24-4, 1-(2-Methoxyphenyl)piperazine

Role: RCT (Reactant); RACT (Reactant or reagent)
(reaction of, with (tosyloxyethylaminosulfonyl)isoquinoline or N-methylcyclohexylamine)

111-26-2, Hexylamine

Role: RCT (Reactant); RACT (Reactant or reagent)
(reaction of, with (tosyloxypropylaminosulfonyl)isoquinoline)

157383-23-8

Role: RCT (Reactant); RACT (Reactant or reagent)
(reaction of, with chlorobenzaldehyde)

84468-17-7

Role: RCT (Reactant); RACT (Reactant or reagent)
(reaction of, with chlorobenzyl chloride or [(methoxycarboylethyl)phenoxy]epoxypropane or nitrobenzyl bromide)

157383-25-0

Role: RCT (Reactant); RACT (Reactant or reagent)
(reaction of, with chlorobenzylamine)

129534-39-0

Role: RCT (Reactant); RACT (Reactant or reagent)
(reaction of, with hexylamine)

121-05-1, N,N-Diisopropylethylenediamine

Role: RCT (Reactant); RACT (Reactant or reagent)
(reaction of, with isoquinolinesulfonyl chloride)

129305-12-0

Role: RCT (Reactant); RACT (Reactant or reagent)
(reaction of, with methoxyphenylpiperazine or benzylamine or phenethylamine)

Supplementary Terms

isoquinolinesulfonamide prepn protein kinase inhibitor

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平6-100540

(43) 公開日 平成6年(1994)4月12日

(51) Int.Cl.
C 07 D 217/02
401/12
// A 61 K 31/47
31/495
C 12 N 9/99

識別記号
211
AED
9360-4C
9360-4C

庁内整理番号
8829-4C

F 1

技術表示箇所

審査請求 未請求 請求項の数1(全10頁)

(21) 出願番号

特願平4-254605

(22) 出願日

平成4年(1992)9月24日

(71) 出願人

旭化成工業株式会社

大阪府大阪市北区堂島浜1丁目2番6号

(72) 発明者

梶崎 茂

宮崎県延岡市旭町6丁目4100番地 旭化成

工業株式会社内

(72) 発明者

南雲 啓充

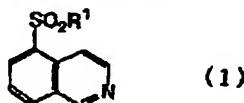
宮崎県延岡市旭町6丁目4100番地 旭化成

工業株式会社内

(54) 【発明の名称】 5-イソキノリンスルホン酸アミド誘導体

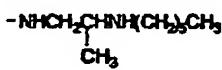
(57) 【要約】 (修訂有)

【構成】 一般式(I)で表される5-イソキノリンスルホン酸アミド誘導体ならびにその酸付加塩。



〔式中、 R^1 は、

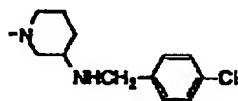
$-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{R}^2$ 、



を表す。

R^2 はモルホリン-1-イル、2-クロロベンジルアミノ、4-(2-メトキシフェニル)-ビペラジニル、N-メチル-N-シクロヘキシルアミノ、ジイソプロピルアミノ等を表す。】

【効果】 5-イソキノリンスルホン酸アミド誘導体は、タンパク質リン酸化酵素を阻害し、種々な薬理作用を有する。



5

ホニル) イソキノリン塩酸塩
 (11) 5-(3-(4-クロロフェニルメチル)アミノ)ビペリジンスルホニル)イソキノリン塩酸塩
 (12) 5-(4-(4-クロロベンジルアミノ)ビペリジンスルホニル)イソキノリン
 また、本発明は、前記一般式(1)で示される5-イソキノリンスルホン酸アミド誘導体の酸付加塩も提供する。この塩は、薬学上許容される非毒性の塩であって、例えば、塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸などの無機酸塩および酢酸、クエン酸、酒石酸、乳酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、メタンスルホン酸などの有機酸塩を挙げることができる。
 【0007】本発明の5-イソキノリンスルホン酸アミド誘導体の酸付加塩は、上記5-イソキノリンスルホン酸アミド誘導体生成物に無機酸または有機酸を作用させ

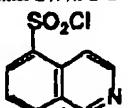
*ることにより容易に製造することができる。製造された化合物が酸付加塩である場合には、アルカリで処理することにより容易に遊離体とすることができる。代表的な製造方法を以下に説明する。該5-イソキノリンスルホン酸アミド誘導体およびその酸付加塩の製造方法は単なる例示であつて、これらに限定されるものではない。

(製法1) 式(1)においてR¹が2-モルホリノエチルアミノ基もしくは2-(ジイソプロピルアミノ)エチルアミノ基である式(1)の5-イソキノリンスルホン酸アミド誘導体の製造。

【0008】下記式(2)の化合物と、下記式(3)で示される化合物を反応させ、下記式(4)で示される化合物を得る。

卷之三

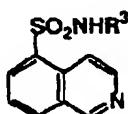
〔化3〕



(2)

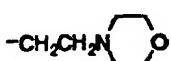
$$R^3NH_2$$

(3)

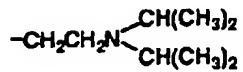


(4)

(式中、 R^3 は、



または



を表す】

〔0010〕用いられる式(3)で示される化合物の具体例としては、(2-アミノエチル)モルホリンおよびN,N-ジイソプロピルエチレンジアミンが挙げられる。式(2)で示される化合物と式(3)で示される化合物の反応は酸受容体の存在下、あるいは非存在下で行われる。用いられる酸受容体としては、例えば、炭酸水素ナトリウム、水酸化ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化カリウム、ナトリウムメチラートのようなアルカリ金属化合物、ピリジン、トリメチルアミン、トリエチルアミンのような有機第3アミンが挙げられ、好ましくはトリエチルアミンである。

40 【0011】式(2)で示される化合物と式(3)で示される化合物の反応は、溶媒中で行うことができる。溶媒としては、例えば、ジクロロメタン、クロロホルムのようなハログン化炭化水素、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテルなどのエーテル類、ジメチルスルホキシド、N、N-ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、水などが挙げられる。これらは単独、あるいは混合溶媒として用いることができ、好ましくはジクロロメタンである。

〔0012〕式(3)で示される化合物の使用量は、式(2)で示される化合物に対し、1~5当量、好ましく

7

は1~2当量である。反応温度は、一般的には-30~100°Cであり、好ましくは0~30°Cである。反応時間は、一般的には1~24時間であり、好ましくは2~12時間である。

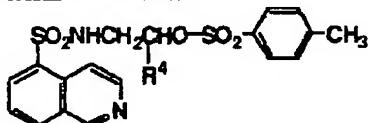
(製法2) 式(1)においてR¹が2-置換エチルアミノ基、R²が2-(4-(1-メトキシフェニル)ビペラジン-1-イル)エチルアミノ基、N-メチルシクロヘキシルアミノ基、ベンジルアミノ基もしくはフェネチ*

*ルアミノ基である、またはR¹が2-(ヘキシルアミノ)プロピルアミノ基である式(1)の5-イソキノリンスルホン酸アミド誘導体の製造。

【0013】下記式(5)で示される化合物と、下記式(6)で示される化合物を反応させ、下記式(7)で示される化合物を得る。

【0014】

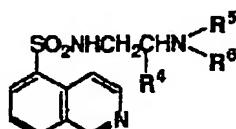
【化4】



(5)

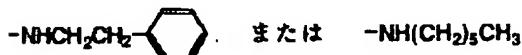
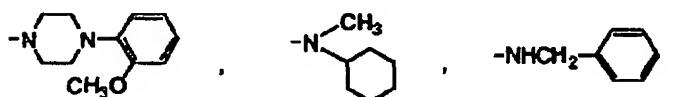


(6)



(7)

【式中、R⁴は、水素またはメチル基を表し、NR⁵R⁶は、



を表す】

【0015】用いられる式(6)で示される化合物の具体例としては、1-(2-メトキシフェニル)ビペラジン、N-メチルシクロヘキシルアミン、ベンジルアミン、フェニルアミンおよびヘキシルアミンが挙げられる。式(5)で示される化合物と式(6)で示される化合物の反応は酸受容体の存在下、あるいは非存在下で行われる。用いられる酸受容体としては、例えば、炭酸水素ナトリウム、水酸化ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化カリウム、ナトリウムメチラートのようなアルカリ金属化合物、ピリジン、トリメチルアミン、トリエチルアミンのような有機第3アミンが挙げられ、好ましくは炭酸カリウムである。

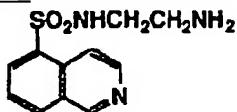
【0016】式(5)で示される化合物と式(6)で示

される化合物の反応は、溶媒中で行うのが好ましく、用いられる溶媒として、例えば、ジクロロメタン、クロロホルムのようなハロゲン化炭化水素、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテルなどのエーテル類、ジメチルスルホキシド、N、N-ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、水などが挙げられる。これらは単独、あるいは混合溶媒として用いることができ、好ましくはテトラヒドロフランである。

【0017】式(6)で示される化合物の使用量は、式(5)で示される化合物に対し、1~10当量、好ましくは1~4~5当量である。この反応は遅いので、密閉容器中で行うのが有利である。反応温度は、一般的には50~120°Cであり、好ましくは70~100°Cであ

る。反応時間は、一般的には0.25~48時間であり、好ましくは0.5~36時間である。

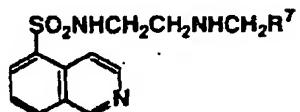
(製法3) 式(1)においてR¹が2-置換エチルアミノ基、R²が2-クロロベンジルアミノ基もしくは4-ニトロベンジルアミノ基である式(1)の5-イソキノリンスルホン酸アミド誘導体の製造。
*



(8)

R⁷-CH₂-X

(9)

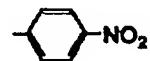


(10)

[式中、Xは、塩素または臭素を表し、R⁷は、



または



を表す]

【0020】用いられる式(9)で示される化合物の具体例としては、2-クロロベンジルアミンおよび4-ニトロベンジルアミンが挙げられる。式(8)で示される化合物と式(9)で示される化合物の反応は酸受容体の存在下で行われる。用いられる酸受容体としては、例えば、炭酸水素ナトリウム、水酸化ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化カリウム、ナトリウムメチラートのようなアルカリ金属化合物、ピリジン、トリメチルアミン、トリエチルアミンのような有機第3アミンが挙げられ、好ましくは水酸化カリウムまたは炭酸カリウムである。

【0021】式(8)で示される化合物と式(9)で示される化合物の反応は、溶媒中で行うのが好ましい。溶媒としては、例えば、ジクロロメタン、クロロホルムのようなハロゲン化炭化水素、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテルなどのエーテル類、メタノール、エタノール等のアルコール類、ジメチルスルホキシド、N,N-ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、水などが挙げられる。これらは単独、あるいは混合溶媒

として用いることができ、好ましくはテトラヒドロフランまたはエタノールである。

【0022】式(9)で示される化合物の使用量は、式(8)で示される化合物に対し、0.3~3当量、好ましくは0.4~1当量である。反応温度は、一般的には15~50℃であり、好ましくは20~30℃である。反応時間は、一般的には5~50時間であり、好ましくは1.2~4.8時間である。

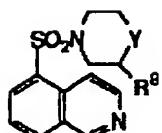
(製法4) 式(1)においてR¹が3-(4-クロロベンジルアミノ)ビペリジノ基もしくは4-(4-クロロベンジルアミノ)ビペリジノ基である式(1)の5-イソキノリンスルホン酸アミド誘導体の製造。

【0023】下記式(11)で示される化合物と、下記式(12)で示される化合物を反応させ、0.3~0.8当量のナトリウムシアノボロヒドリドで還元して、下記式(13)で示される化合物を得る。

【0024】

【化6】

11

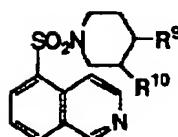


(11)

12

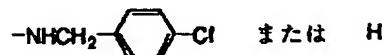


(12)



(13)

〔式中、Yは、CH₂またはC=Oを表し、
Zは、CHOまたはCH₂NH₂を表し、
R⁹とR¹⁰は、R⁹≠R¹⁰で、



を表す〕

〔0025〕用いられる式(12)で示される化合物の具体例としては、4-クロロベンズアルデヒドおよび4-クロロベンジルアミンが挙げられる。式(11)で示される化合物と式(12)で示される化合物の反応は、溶媒中で行うのが好ましい。溶媒としては、例えば、ジクロロメタン、クロロホルムのようなハログン化炭化水素、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテルなどのエーテル類、メタノール、エタノール等のアルコール類、ジメチルスルホキシド、N、N-ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、水などが挙げられる。これらは単独、あるいは混合溶媒として用いることができ、好ましくはメタノールである。

〔0026〕式(12)で示される化合物の使用量は、式(11)で示される化合物に対し、1~2当量、好ましくは1~1.25当量である。反応温度は、一般的には15~50℃であり、好ましくは20~30℃である。反応時間は、一般的には1~10時間であり、好ましくは3時間である。

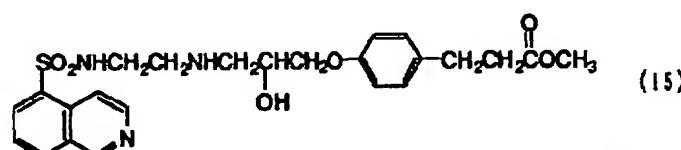
* しくは1~1.25当量である。反応温度は、一般的には15~50℃であり、好ましくは20~30℃である。反応時間は、一般的には1~10時間であり、好ましくは3時間である。

(製法5)式(1)においてR¹が2-(2-ヒドロキシ-3-(4-(2-メトキシカルボニルエチル)フェニル)プロピルアミノ基である式(1)の5-イソキノリンスルホン酸アミド誘導体の製造

〔0027〕式(8)で示される化合物と、下記式(14)の化合物を反応させ、下記式(15)で示される化合物を得る。

〔0028〕

〔化7〕



〔0029〕式(8)で示される化合物と式(14)で示される化合物の反応は、溶媒中で行うのが好ましい。溶媒としては、例えば、ジクロロメタン、クロロホルム、ジオキサン、ジエチルエーテルなどのエーテル類、メタノール、エタノール等のアルコール類、ジメチルスルホキ

のようなハログン化炭化水素、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテルなどのエーテル類、メタノール、エタノール等のアルコール類、ジメチルスルホキ

シド、N、N-ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、水などが挙げられる。これらは単独、あるいは混合溶媒として用いることができ、好ましくはメタノールである。

【0030】式(14)で示される化合物の使用量は、式(8)で示される化合物に対し、0.5~1当量、好ましくは0.5当量である。反応温度は、一般的には50~100°Cであり、好ましくは70~90°Cである。反応時間は、一般的には1~10時間であり、好ましくは4時間である。

(製法6) 製法1、2、3、4、5で得られた5-イソキノリンスルホン酸アミド誘導体からその酸付加塩の製造。

【0031】製法1、2、3、4、5で得られた化合物をメタノール、エタノールなどのアルコール類または水に溶解し、当量もしくは数倍量の酸成分を加えることにより、それらの酸付加塩を得ることができる。用いられる酸成分としては、塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸などの無機酸塩および酢酸、クエン酸、酒石酸、乳酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、メタансルホン酸などの有機酸塩を挙げることができる。

【0032】

【実施例】次に、実施例によって本発明をさらに詳細に説明する。

【0033】

【実施例1】

5-(2-モルホリノエチルアミノスルホニル)イソキノリン

5-イソキノリンスルホニルクロリド(4.6g, 20mmol)のジクロロメタン(4.6ml)溶液を、(2-アミノエチル)モルホリン(2.6g, 20mmol)のジクロロメタン(2.6ml)溶液とトリエチルアミン(2.2g, 22mmol)の混合液に加え、室温で2時間搅拌した。飽和食塩水(10.0ml)で洗浄したのち、無水硫酸マグネシウムで乾燥(1時間)し、溶媒を減圧留去した。エタノールで再結晶した。収率71%(4.6g)。

¹H-NMR(ppm)(CDCl₃, TMS): 1.9-2.5(6H, m), 2.8-3.2(2H, m), 3.3-3.7(5H, m), 7.5-9.0(5H, m), 9.4(1H, s)。

IR(KBr, cm⁻¹): 3170, 1335, 1165.

【0034】

【実施例2】

5-(2-(2-クロロベンジルアミノ)エチルアミノスルホニル)イソキノリン塩酸塩

5-(2-アミノエチルアミノスルホニル)イソキノリン(2.1g, 9.5mmol)と2-クロロベンジルクロリド(1.5g, 9.5mmol)と水酸化カリウム

ム(0.62g, 11mmol)をエタノール(50ml)中室温で48時間搅拌した。溶媒を減圧留去後、ジクロロメタン(50ml)と水(50ml)を加え、ジクロロメタン層を分離した。乾燥(無水硫酸マグネシウム、1時間)後、溶媒を減圧留去した。残留物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、クロロホルム~20%メタノール/クロロホルム)で精製し、目的物を得た(収率25%, 0.88g)。塩酸を加えたのち溶媒を留去し、エタノール/エーテルで再結晶した。収率18%(0.76g)。

¹H-NMR(ppm)(CDCl₃, TMS): 2.5-3.2(4H, m), 3.5(4H, s), 6.9-8.8(9H, m), 9.3(1H, s). IR(KBr, cm⁻¹): 3280, 1325, 1160.

【0035】

【実施例3】

5-(2-(2-ヒドロキシ-3-(4-(2-メトキシカルボニルエチル)フェノキシ)プロピルアミノ)エチルアミノスルホニル)イソキノリン塩酸塩

5-(2-アミノエチルアミノスルホニル)イソキノリン(1.0g, 4.0mmol)と3-(4-(2-メトキシカルボニルエチル)フェノキシ)-1,2-エボキシプロパン(5.0g, 21mmol)のメタノール溶液を4時間加熱還流した。溶媒を減圧留去したのち、クロロホルム(50ml)で抽出を行い、水洗(30ml)した。溶媒を減圧留去して得た残留物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、クロロホルム~3%メタノール/クロロホルム)で精製した。メタノール溶液に、pHが5になるまで1N塩酸を加え、溶媒を留去した。メタノールで再結晶した。収率22%(2.4g)。

¹H-NMR(ppm)(D₂O, DSS): 2.4-3.1(6H, m), 3.3-3.8(7H, m), 4.0-4.7(3H, m), 6.8-7.3(4H, m), 8.0-9.2(5H, m), 9.9(1H, s). IR(KBr, cm⁻¹): 3400, 3300, 1730, 1330, 1160.

【0036】

5-(2-(4-(1-メトキシフェニル)ビペラジン-1-イル)エチルアミノスルホニル)イソキノリン塩酸塩

1-(2-メトキシフェニル)ビペラジン(5.0g, 26mmol)のテトラヒドロフラン(25ml)溶液と炭酸カリウム(5.0g, 36mmol)の混合物に、5-(2-トシリオキシエチルアミノスルホニル)イソキノリン(7.9g, 19mmol)のテトラヒドロフラン(25ml)溶液を加え、30分間加熱還流した。沈殿を滤去し、溶媒を減圧留去した。クロロホルム

15

(50ml) と水 (50ml) を加え、クロロホルム層を分離し、水洗 (50ml x 2) 後、乾燥 (無水硫酸マグネシウム、1時間) し、溶媒を減圧留去した。残留物をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、2%メタノール/クロロホルム) で精製した (収率 66%, 5.4g)。水 (20ml) 溶液とし、pH 1になるまで濃塩酸を加えた。エタノール (20ml) を加えて結晶を得た。メタノール/エタノールで再結晶した。収率 18% (1.8g)。

¹H-NMR (ppm) (CDCl₃, TMS) : 2.1 - 2.5 (4H, m), 2.6 - 3.6 (8H, m), 3.8 (3H, s), 4.7 - 6.2 (1H, br), 6.6 - 7.1 (4H, m), 7.4 - 8.8 (5H, m), 9.4 (1H, s).
IR (KBr, cm⁻¹) : 3400, 1340, 1150.

[0037]

[実施例5]

5-(2-(N-メチルシクロヘキシルアミノ)エチルアミノスルホニル)イソキノリン
5-(2-トシリオキシエチルアミノスルホニル)イソキノリン (5.0g, 12mmol) とN-メチルシクロヘキシルアミン (1.9g, 17mmol) と炭酸カリウム (4.0g, 29mmol) をテトラヒドロフラン (50ml) 中で6時間加熱還流した。沈殿を滤去し、溶媒を減圧留去した。クロロホルム (100ml) と水 (100ml) を加え、クロロホルム層を分離し、水洗 (50ml x 3) 後、溶媒を留去した。残留物をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、10%メタノール/クロロホルム) で精製し、エタノール (10ml) 溶液にエーテル (30ml) を加え、結晶を得た。収率 58% (3.2g)。

¹H-NMR (ppm) (D₂O, DSS) : 0.7 - 2.0 (1H, m), 2.7 (3H, s), 2.8 - 3.4 (4H, m), 7.4 - 8.7 (5H, m), 9.2 (1H, s).
IR (KBr, cm⁻¹) : 3400, 1325, 1160.

[0038]

[実施例6]

5-(2-(ジイソプロピルアミノ)エチルアミノスルホニル)イソキノリン塩酸塩
N, N-ジイソプロピルエチレンジアミン (21g, 150mmol) に冰冷下で5-イソキノリンスルホニルクロリド (16g, 72mmol) のジクロロメタン (150ml) 溶液を加え、室温で12時間攪拌した。水洗 (100ml) 後、乾燥 (無水硫酸マグネシウム、1時間) し、溶媒を減圧留去した。残留物をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、クロロホルム) で精製した (収率 57%, 14g)。水 (10ml) 溶液に、p

16

H 3.7 になるまで濃塩酸を加えた。析出結晶を水で再結晶した。収率 27% (7.4g).

¹H-NMR (ppm) (CD₃OD+DMSO-d₆, TMS) : 1.3 (6H, d, J=7.2Hz), 3.0 - 3.9 (6H, m), 7.8 - 8.9 (5H, m), 9.5 (1H, s).
IR (KBr, cm⁻¹) : 3380, 1325, 1155.

[0039]

[実施例7]

5-(2-(4-ニトロベンジルアミノ)エチルアミノスルホニル)イソキノリン塩酸塩

5-(2-アミノエチルアミノスルホニル)イソキノリン (8.5g, 34mmol) のテトラヒドロフラン (100ml) 懸濁液に、4-ニトロベンジルプロミド (3.0g, 14mmol) のテトラヒドロフラン (20ml) 溶液を加えて、室温で12時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、ジクロロメタン (100ml) と水 (100ml) を加え、ジクロロメタン層を分離した。水 (100ml) を加え、濃塩酸でpH 4にした。水層を12時間放置して析出した結晶を濾取した。ジクロロメタン層には水 (100ml) を加え、濃塩酸でpH 1にした。水層を分離し、溶媒を減圧留去した。アセトン (50ml) を加えて析出した結晶を濾取した。得られた結晶に水 (50ml) を加え、pH 1になるまで濃塩酸を添加し、加热溶解した。減圧濃縮 (30ml) し、4℃で放置する。析出結晶を濾取した。収率 72% (4.6g).

¹H-NMR (ppm) (D₂O, DSS) : 2.7 - 3.6 (4H, m), 7.7 - 9.3 (9H, m), 10.0 (1H, s).
IR (KBr, cm⁻¹) : 3375, 1520, 1345, 1155.

[0040]

[実施例8]

5-(2-(ベンジルアミノ)エチルアミノスルホニル)イソキノリン塩酸塩

5-(2-トシリオキシエチルアミノスルホニル)イソキノリン (7.1g, 17mmol) とベンジルアミン (6.4g, 60mmol) のテトラヒドロフラン (70ml) 溶液を、密閉容器中 0℃で12時間加熱した。溶媒を減圧留去し、クロロホルム (100ml) と水 (100ml) を加え、クロロホルム層を分離し、水洗 (50ml) したのち、乾燥 (無水硫酸マグネシウム、1時間) し、溶媒を留去した。残留物をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、3%メタノール/クロロホルム) で精製した (収率 85%, 5.6g)。水 (50ml) 溶液に、pH 1になるまで濃塩酸を加え、溶媒を留去した。エタノールとアセトンを加えて析出した結晶を濾取し、エーテルで洗浄した。収率 60% (5.0g).

g).

¹H-NMR (ppm) (D₂O, DSS) : 3. 4-3. 8 (4H, m), 4. 7 (2H, s), 7. 7-8. 1 (5H, m), 8. 3-9. 5 (5H, m), 10. 3 (1H, s).

IR (KBr, cm⁻¹) : 3400, 1350, 1170.

【0041】

【実施例9】

5-(2-(2-フェニルアミノ)エチルアミノスルホニル)イソキノリン塩酸塩

ベンジルアミンのかわりに、2-フェニルアミン(7. 3g, 6. 0mmol)を用い、密閉容器中70℃で12時間加熱するかわりに、攪拌しながら36時間加熱還流し、エタノールとアセトンのかわりに、エタノールを用いた以外は、実施例8と同様の操作を行った。収率90% (7. 7g).

¹H-NMR (ppm) (D₂O, DSS) : 3. 4-4. 1 (8H, m), 7. 9 (5H, s), 8. 5-9. 7 (5H, m), 10. 4 (1H, s).

IR (KBr, cm⁻¹) : 3470, 1340, 1160.

【0042】

【実施例10】

5-(2-(ヘキシリルアミノ)プロピルアミノスルホニル)イソキノリン塩酸塩

5-(2-トシリオキシプロピルアミノスルホニル)イソキノリン(7. 1g, 1. 5mmol)とヘキシリルアミン(7. 6g, 7. 5mmol)のテトラヒドロフラン(180ml)溶液を、密閉容器中100℃で12時間加熱した。溶媒を減圧留去後、ジクロロメタン(300ml)と水(100ml)を加え、ジクロロメタン層を分離し、水洗(100ml×2)した。水(200ml)を加え、濃塩酸でpH7. 5にした。ジクロロメタン層を分離後、乾燥(無水硫酸マグネシウム、1時間)し、溶媒を留去した。残留物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、クロロホルム～10%メタノール/クロロホルム)で精製した(収率74%, 3. 9g)。水(50ml)溶液に、pH4になるまで濃塩酸を加え、凍結乾燥した。アセトンで再結晶した。収率58% (2. 5g).

¹H-NMR (ppm) (CD₃OD, TMS) : 0. 4-2. 1 (14H, m), 2. 7-4. 0 (5H, m), 7. 7-8. 8 (5H, m), 9. 5 (1H, s).

IR (KBr, cm⁻¹) : 3375, 1335, 1160.

【0043】

【実施例11】

5-(3-(4-クロロベンジルアミノ)ビペリジノスルホニル)イソキノリン塩酸塩

18

5-(3-アミノビペリジノスルホニル)イソキノリン塩酸塩(6. 0g, 1. 8mmol)と水酸化カリウム(0. 34g, 6. 1mmol)を無水メタノール(50ml)に溶解し、4-クロロベンズアルデヒド(2. 6g, 1. 8mmol)を加えた。ナトリウムシアノボロヒドリド(0. 84g, 1. 3mmol)を添加し、室温で3時間攪拌した。pH11以上になるまで8N水酸化ナトリウム水溶液を加え、クロロホルム(100ml)で抽出し、乾燥(無水硫酸マグネシウム、1時間)後、溶媒を留去した。残留物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、クロロホルム)で精製した(収率84%, 6. 5g)。メタノール(50ml)と水(50ml)を加えて溶解し、pH4. 5になるまで濃塩酸を加え、溶媒を留去した。メタノールで再結晶した。収率52% (4. 3g).

¹H-NMR (ppm) (CDCl₃, TMS) : 0. 9-2. 0 (4H, m), 2. 3-3. 1 (4H, m), 3. 2-3. 9 (4H, m), 6. 9-8. 7 (9H, m), 9. 2 (1H, s).

IR (KBr, cm⁻¹) : 3375, 1340, 1160.

【0044】

【実施例12】

5-(4-(4-クロロベンジルアミノ)ビペリジノスルホニル)イソキノリン

4-クロロベンジルアミン塩酸塩(1. 6g, 8. 8mmol)と水酸化カリウム(0. 16g, 2. 9mmol)を無水メタノール(20ml)に溶解し、室温で15分攪拌後、5-(4-オキソビペリジノスルホニル)イソキノリン(2. 0g, 7. 0mmol)に加え、30分間室温攪拌した。ナトリウムシアノボロヒドリド(0. 17g, 2. 7mmol)のメタノール(10ml)溶液を添加し、室温で3時間攪拌した。pH10以上になるまで8N水酸化ナトリウム水溶液を添加し、水(100ml)とクロロホルム(100ml)を加え、クロロホルム層を分離した。洗浄(50ml×2)、乾燥(無水硫酸マグネシウム、1時間)後、溶媒を留去した。残留物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、クロロホルム)で精製し、アセトンで再結晶した。収率39% (1. 1g).

¹H-NMR (ppm) (CDCl₃, TMS) : 0. 9-3. 2 (8H, m), 3. 6-4. 1 (4H, m), 7. 1-8. 9 (9H, m), 9. 4 (1H, s).

IR (KBr, cm⁻¹) : 3275, 1350, 1150.

【0045】

【発明の効果】この新規な5-イソキノリンスルホニルアミド誘導体は、タンパク質リン酸化酵素を阻害し、種々な薬理作用を有する。